機械器具(12)理学診療用器具

高度管理医療機器　抗発作用迷走神経電気刺激装置　34210000
(植込み型迷走神経刺激電極及びリード　44041000)
(植込み能動型機器用プログラマ　70586000)

迷走神経刺激装置　VNSシステム
(パルスジェネレータ　VNS-G103・VNS-G104・VNS-G105)

再使用禁止

警　告

併用医療機器[相互作用の項参照]

・パルスジェネレータ植込み患者に、相互作用の項に記載されている医療機器を使用した場合は、使用後にパルスジェネレータの機能が正常であるかを確認してください。[電磁干渉による機能不全が生じているおそれがあります。]

使用方法

・本システムは「迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン」に基づく認定を受けた医師のみが使用してください。
・植込み時には、心肺蘇生の準備をしてください。[術中の「システム診断」(リードテスト)中または刺激開始に伴い、重篤な徐脈(HR<40bpm)または心停止が発生することがあります。]
・パルスジェネレータを植込んだ後は、少なくとも4カ月毎にフォローアップを行ってください。[電池の消耗やパルスジェネレータの動作状況等を確認することにより、常に患者に最適なシステムを提供できます。]

禁忌・禁止

適用対象(患者)

・頚部両迷走神経または左迷走神経の切離術を受けた患者[安全性・有効性を保証できません。]

併用医療機器[相互作用の項参照]

・マイクロ波治療器(ジアテルミ)
・超音波治療器

使用方法

・再使用[ディスポーザブル製品のため]
・再滅菌[安全性・有効性が保証できません。]
・改造[意図した機能を保てなくなります。]
・超音波洗浄処理[製品内部が損傷を受けます。]

原則禁忌

(適用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に適用すること)

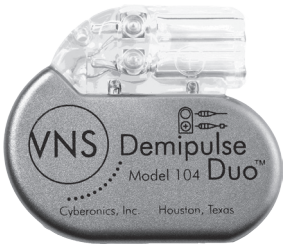
併用医療機器[相互作用の項参照]

・磁気共鳴画像診断装置(MRI装置)
・除細動器
・電気手術器(電気メス)
・結石破砕装置
・放射線照射治療装置

形状・構造および原理等

本システムは、パルスジェネレータ、リードおよびプログラミングワンドにより構成されます。
パルスジェネレータは迷走神経を刺激するための電気パルスを発生するものであり、ポリウレタン製のヘッダ部(リード接続部)とチタン製の本体部で構成されます。刺激の内容は専門の医師により任意に設定することが可能です。設定は専用の機器によって非接触・非侵襲的に行われます。

VNS-G103



VNS-G104

VNS-G105

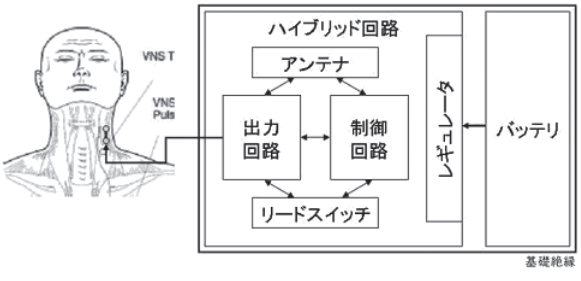
構成品

名　称		数 量
パルスジェネレータ(いずれかを選択)	VNS-G103 (Demipulse™ Model 103)	1
	VNS-G104 (Demipulse DUO™ Model 104)	1
	VNS-G105 (Aspire HC™ Model 105)	1
付属品		一 式

主な材料と成分

名　称	原　材　料
缶	チタン
ヘッダ	ポリウレタン、シリコーン
シーリングプラグ	シリコーン

原　理



0654-905293

VNS-G103・VNS-G104・VNS-G105の取扱説明書を必ずご参照ください。

パルスジェネレータおよびリード

パルスジェネレータは電池で作動し、微弱な電気刺激を規則的に出力する電子機器です。電気刺激は本体に接続されたリードを介し、螺旋(ヘリックス)形状の電極より左頚部迷走神経束に伝えられます。制御回路は設定に基づき刺激出力を制御するための信号を出力回路へ送り、出力回路はこれに従って定電流パルスを出力します。リードスイッチを閉じることにより、制御信号の内容に係わらず出力を停止させることができます。またリードスイッチのON/OFF動作は制御回路によって監視されており、特定のタイミングで切替を行うことでマグネットモード起動のトリガとして使用されます。アンテナはプログラミングワンドとの通信のため使用され、制御回路によって設定パラメータの受信や動作状態の送信が行われます。

てんかんの抑制

迷走神経束は約80%が求心性繊維から成り、頭部、頚部、胸郭、腹部からの内臓感覚を脳に伝達しています。パルスジェネレータからリードを介して迷走神経束へ伝達された刺激は、延髄の孤束核や網様体へ伝達され、そこから更に周辺の神経組織や上位の中脳、視床、視床下部、大脳基底核、大脳皮質といった広い範囲に間接的な影響を及ぼします。本治療法は、この刺激を持続的に行うことでてんかん発作等の脳波活動に作用を及ぼすものです。

使用目的、効能または効果

使用目的

迷走神経刺激装置 VNSシステムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者(開頭手術が奏功する症例を除く)の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置です。

品目仕様等

項　目	仕　様	
1)出力電流	VNS-G103 VNS-G104	1mA以下：±0.25mA 1mA超：±10%
	VNS-G105	±10%または0.1mAのいずれか大きい方
2)出力周波数[Hz]	±6%	
3)パルス幅[μsec]	±10%	
4)オンタイム[sec]	VNS-G103 VNS-G104	+7secまたは±15%のいずれか範囲の広い方
	VNS-G105	+7sec／−15%
5)オフタイム[min]	+4.4/-8.4secまたは±1%のいずれか範囲の広い方	

操作方法または使用方法等

一般的な植込み手順

① 左頚動脈鞘および左迷走神経を露出させます。
② 胸部にジェネレータ埋め込み用のポケットを形成します。
③ 適切なリードサイズを選択します。
④ トネラを用いて頚部からポケットまで皮下トンネルを形成し、リードを通します。
⑤ 左迷走神経に電極を取り付けます。
⑥ 張力軽減用のカーブを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定します。タイダウンはアンカーテザーおよび各電極中間部分の筋膜に、迷走神経と並行方向に配置します。
⑦ 胸鎖乳突筋上で張力軽減用のループを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定します。タイダウンは鎖骨頭部側の筋膜に配置します。
⑧ リードをジェネレータに接続します。
⑨ リードがコネクタに十分差し込まれていることを確認し、トルクレンチを用いて固定ネジを締めます。
⑩ システム診断(プログラミングワンドを使用し、バッテリやリードの状態を自動計測して表示・確認を行う機能)を実施します。リードインピーダンスが高い場合などで、ジェネレータ単独の診断を行う際には、ジェネレータから一度リードを外し、試験抵抗器をコネクタに差し込み、診断を実施します。
⑪ ジェネレータをポケットに挿入します。余ったリードはコイル状にして、ジェネレータより体表側に入れます(ジェネレータの向こう側に入れません)。
⑫ ジェネレータを筋膜に固定します。
⑬ 二回目のシステム診断を実施します。
⑭ インタロゲーションを行い、出力が0.0mAであることを確認します。
⑮ 切開部に抗生物質を投与します。
⑯ 縫合します。

マグネットの使用

① マグネットモードの起動
植込まれたパルスジェネレータ付近にマグネットを1秒以上かざして離すことにより、マグネットモードを起動することができます。また、マグネットモード終了後は自動的にノーマルモードに復帰します。
② 刺激の停止
植込まれたパルスジェネレータ付近にマグネットをかざしている間は刺激が停止します。

使用上の注意

使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 下記のような患者への適用における本装置の安全性･有効性は確認されておりません。
  - 統合失調症、統合失調性感情障害、妄想性障害の既往
  - 治療的脳手術またはCNS傷害の既往
  - てんかん以外の進行性神経疾患
  - 不整脈または他の異常
  - 自立神経障害の既往
  - 呼吸困難や喘息を含む呼吸器系疾患の既往
  - 潰瘍(胃、十二指腸、他)の既往
  - 血管迷走神経性の失神
  - 迷走神経が一つしかない
  - 同時に他に脳刺激をしている
  - 術前に嗄声になっている
- リエントリ等の心臓の導伝性機能不全のある患者[当装置の安全性と有効性が確立されていません。このような患者については、循環器専門医により事前に評価することを推奨します。血清電解質、マグネシウム、カルシウムについて、植込み前に記録をとってください。また、術後に徐脈が発生する可能性があるため、心電図検査やホルタ心電図検査を実施することを推奨します。]
- 嚥下障害の既往のある患者[誤嚥のリスクが高くなります。適切な誤嚥注意の措置を取っておかなければなりません。]
- COPDや喘息等の肺の疾患や機能低下の既往のある患者[呼吸困難のリスクが高くなります。植込み前の呼吸機能の評価や、刺激開始に伴うモニタリングを行ってください。]
- 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の既往のある患者[刺激中、無呼吸症状が増長される可能性があります。刺激周波数を下げるかオフ時間を延長することによってOSAの悪化を予防することができます。]
- 喫煙習慣のある患者[電気刺激による喉頭部の刺激をより強く感じる可能性があります。]

重要な基本的注意

全般的な注意

- 本書に記載されている潜在的リスク並びに不具合情報について、医師は患者に伝えなければなりません。
- 患者に対して当装置が根治治療するものではないことを説明してください。発作は予期できずに発生するため、患者は運転、水泳、入浴、激しい運動等を行うときは医師に相談するよう指導してください。
- 本装置は頚動脈鞘中の頚部の左迷走神経の刺激用として設計されています。左迷走神経以外は刺激しないでください。
- 12歳未満の小児への適用については、リスクと有益性を勘案し慎重に判断してください。[当該対象については海外において使用実績がありますが、治験による科学的評価例は少ないため、適用には配慮が必要です。]
- 全般てんかん患者への適用については、リスクと有益性を勘案し慎重に判断してください。[当該対象については海外において使用実績がありますが、治験による科学的評価例は少ないため、適用には配慮が必要です。]
- パルスジェネレータは専用のプログラミングワンドおよびソフトウェアでプログラミングしてください。

・過度の刺激は行わないでください。オン時間はオフ時間よりも短く設定するようにしてください。また、マグネットモードを過度に使用しないよう、患者を指導してください。[オン時間をオフ時間よりも長く設定した場合、不可逆的な神経損傷をもたらすおそれがあります。]
・刺激開始時期は、初回植込みまたは交換から少なくとも14日間以降としてください。

植込み時の注意
・術前にすべての器具が滅菌済みであることを確認してください。[感染症が発生した場合、装置の摘出が必要になることがあります。]
・箱やトレイ、製品に損傷がある、保管温度範囲外の温度に曝された、ヒートシールが不十分などの場合は、パッケージを開けないで返品してください。
・パルスジェネレータが低温度に曝されていた場合、寿命予測インジケータで極端に短い寿命を表示することがあります。
・手技に伴う感染症が発生した場合、本システムの摘出が必要になることがあります。
・本システムを有効に活用し、かつ神経やリードが損傷する可能性を最小限にするため、システム各部の配置や配線には細心の注意を払ってください。
・パルスジェネレータとリードは、コネクタ規格(デュアルピン、シングルピン)を十分に確認し、適正な組み合わせで使用してください。[機器が損傷したり、正しく接続できないことで、治療効果が得られない可能性があります。]
・腋窩線に沿って皮下ポケットを形成してください。
・手術時は、迷走神経が乾燥しないように注意してください。[神経の脱水により神経の膨張や損傷につながるおそれがあります。]
・植込みの際には2mmおよび3mm両方のサイズのリードを準備してください。[術前に神経束の太さを把握することは困難です。]
・迷走神経束を確認し、最適なサイズの専用リードを開封･使用してください。
・植込みの際にはパルスジェネレータおよびリードの予備を用意しておいてください。
・リードの取扱いには十分に注意してください。極端な曲げ、ねじれ、引っ張り、手術器具による取扱い、機械的ストレスにより、リードが損傷することがあります。
・リードを植え込む前に生理食塩水などの溶液にリードを浸さないでください。[コネクタ部のシリコンが膨張し、パルスジェネレータに挿入することが困難になることがあります。]
・電極は左側迷走神経に正しい方向で取り付けてください。デュアルコネクタピンのリードを使用する場合は、パルスジェネレータのコネクタに極性が正しく挿入されていることを確認してください。[電極リードの極性の反転は、徐脈を誘発する可能性があります。]
・電極を迷走神経束に取り付けるとき、上頚心臓枝および下頚心臓枝が迷走神経から分離している箇所の真下を選んでください。
・筋肉を通してリードを配線しないでください。[リードが損傷するおそれがあります。]
・リードを筋肉組織に縫合しないでください。
・リードの固定は必ずタイダウンを使用してください。[タイダウンを使わず直接結紮すると、リード損傷するおそれがあります。]
・ヘリックスとスーチャをつかんで操作しないでください。[スーチャがヘリックスから外れることがあります。]
・スーチャ同士を結ばないようにしてください。[神経の損傷につながるおそれがあります。]
・電極やアンカーテザーは、取扱説明書に記載されている手順に従って慎重に取り付けてください。
・リード固定後、コネクタ部を軽く引っ張り、正しく固定されていることを確認してください。[リードボディを引っ張ると、リードの損傷につながるおそれがあります。]
・取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下と真上に適切なストレインリリーフを設けてください。[適切にストレインリリーフを設けないと、リードが損傷する可能性があります。]
・張力によるリード損傷を防ぐため、鎖骨の上下にリードの十分な余裕を取ってください。
・固定ネジを緩めるとき、反時計方向に2回転以上回さないでください。[固定ネジが完全に外れ、正しくリードを固定できなくなることがあります。]
・固定ネジが引っ込んでいることを十分に目視で確認してから、リードをパルスジェネレータの受け部に挿入してください。
・パルスジェネレータにリードを接続する前に、ヘッダ部に異物がないことを確認してください。
・パルスジェネレータにリードを接続する前に、コネクタ部に血液等が付着していないことを確認してください。
・リードはコネクタ部を曲げないようにしながら、パルスジェネレータのヘッダ部に注意深く挿入してください。
・ヘッダ部にリードコネクタを接続した後、正しく挿入されていることを目視で調べてください。
・リードとパルスジェネレータを電気的に接続するために、固定ネジを完全に締めてください。[固定ネジが完全に締められていない場合、リードインピーダンスが高くなったり、異常刺激が発生するおそれがあります。]
・固定ネジを締めすぎないでください。付属のトルクレンチ(自動的にトルクを制限する)のみを使用してください。
・トルクレンチで固定ネジを操作する際は、レンチのシャフト部に触れないよう注意してください。[固定ネジを通じてシャフトと電気回路が導通するため、静電気放電などが発生した場合にパルスジェネレータが破損することがあります。]
・トルクレンチは、パルスジェネレータに対して垂直に保持しながらシーリングプラグの中心にまっすぐ十分な深さまで挿入してください。
・トルクレンチが十分に挿入されていることを確認し、カチカチと音がするまでしっかりと時計方向に回してください。
・トルクレンチ使用時に、ハンドル以外を掴んで操作しないでください。[ドライバの正常機能を阻害することがあります。]
・術中にシステム診断を実施する際の最初のインタロゲーション時に、「Vbat<EOS」と表示される場合は、取扱説明書のトラブルシューティングを参照してください。
・パルスジェネレータの下側にリードを通さないでください。[パルスジェネレータでリードが圧迫され、破損するおそれがあります。]
・パルスジェネレータは、ポケット内の組織に縫合糸で固定してください。
・プログラミングワンドを術野に持ち込む際には、プログラミングワンドを透明な滅菌済みカバー等に入れてください。
・プログラミングワンドが原因で意図した設定にプログラムできないことがあります。

リードについての注意
・リードコネクタ部の形状が、変形したり損傷していないか確認してください。変形や損傷を受けているリードは使用しないでください。
・リードのコネクタ部にミネラルオイルをつけないでください。
・交換の場合は、念入りにコネクタの電極部を拭き取ってください。[特にリードコネクタの電源部の汚れにより接続不良を引き起こしやすいです。]
・リードのコネクタ部がパルスジェネレータのコネクタ部にしっかり挿入されたことを確認してから固定ネジを締めてください。
・無理な力でパルスジェネレータからリードコネクタを抜かないでください。[リードコネクタが破損することがあります。]

フォローアップ
・電池の消耗や合併症発現の有無などを定期的(少なくとも4ヵ月ごと)に確認してください。
・選択的交換指標に達したら、パルスジェネレータを直ちに交換してください。
・システム診断でエラーメッセージが表示された場合は、フォローアップマニュアルの「トラブルシューティング」の項を参照し、適切な処置を行ってください。
・高インピーダンス(インピーダンスの上昇)は、電極周辺の繊維芽組織の増殖やリードの断線、パルスジェネレータとリードの接続不良等が想定されます。フォローアップマニュアルに従い、適切に確認･処置を行ってください。
・低インピーダンス(インピーダンスの低下)は、リードの短絡やパルスジェネレータの故障等が想定されます。フォローアップマニュアルに従い、適切に確認･処置を行ってください。

その他の注意

- 以下のことを患者に指導してください。
  - ・装置の誤作動によって痛みの伴う刺激がなされたり、異常な刺激が加えられる場合があります。誤作動の疑いを感じた場合にはマグネットで刺激を停止した上で、詳細な評価のために直ちに担当医に連絡してください。[神経損傷等の問題が発生することがあり、場合によっては装置の交換が必要となります。]
  - ・植込み部位を圧迫したり、むやみにいじらないでください。[装置が破損したり、リードがジェネレータから外れてしまう可能性があり、結果として、迷走神経を損傷する可能性があります。]
  - ・マグネットモードを過度に使用しないでください。
  - ・植込み型心臓ペースメーカや植込み型除細動器などを併用している場合には、マグネットをパルスジェネレータの植込み部位以外のところに近づけないでください。
  - ・強い電力または磁気の発生している区域に近づかないでください。
  - ・強力な磁石、タブレットコンピュータ、バリカン、電動マッサージ器、拡声器の磁石、電子商品監視システムタグ無力化装置、他の類似する強い静電気やパルス磁界をもつ機器から最低20cmは離れてください。[これらの機器は誤ったマグネットアクチベーションを誘引する可能性があります。]
  - ・刺激中は、携帯型トランジスタラジオや補聴器等の30kHzから100kHzの帯域で作動している機器から最低1.8メートルは離れてください。[これらの機器とは干渉を起こす可能性があります。]
  - ・空港の金属探知機や防犯装置から1.8m以内には近づかないでください。
  - ・伝送用アンテナ等はパルスジェネレータから通常、最低1.8メートル離してください。[高いエネルギーレベルに起因して、本装置に影響を与え、干渉を受ける可能性があります。]
  - ・磁気治療器(貼付用磁気治療器、磁気ネックレス、磁気マット、磁気枕等)を使用する場合、植込み部位の上に貼らないようにするか、もしくは近づけないでください。
  - ・マグネットをテレビ、コンピュータディスク、クレジットカード等のアイテムに近づけないでください。[その強力な電磁界により、損害を与える可能性があります。]
- プログラミングまたは通信中は、近接する電子機器から最低1.8メートルは離れてください。[これらの機器とは、一時的に干渉する可能性があります。]
- リードの損傷が疑われる場合は、「診断テスト」等によって損傷の有無を評価してください。リードの損傷が確認された場合は、刺激の中止(出力電流を0mAにすること)を考慮してください。[損傷したリードによる刺激の継続は痛み、炎症、声帯障害などの有害事象を誘引する可能性があります。]
- リード損傷が確認された状態でも、有効性が危険性を上回ると担当医師が判断した場合に限り、患者の状態を適切にモニタした上で刺激を継続してください。
- 水や他の液体がかかる場所に保存しないでください。[製品の無菌性が保証できなくなります。]
- 下記のようなことがあった場合は植込みに使用しないでください。
  - ・落とした。[製品内部が損傷を受ける。]
  - ・パッケージ内部の滅菌工程インジケータがH_2O_2による滅菌で金から銅の範囲に入っていない。[無菌性が保証できない。]
  - ・パッケージに損傷等の異常がある。[滅菌状態が保証できない]
  - ・有効期限が切れている。[寿命や無菌性が保証できない。]
  - ・超音波洗浄した。[製品内部が損傷を受ける。]
  - ・再滅菌された。[安全性・有効性が保証できない。]
  - ・−20℃から+55℃の範囲外に曝された[安全性・有効性が保証できない。]
  - 火の中へ入れないでください。[破裂するおそれがあります。]
  - サイズの小さいジェネレータへの交換等により、胸部皮下ポケットに余分な隙間が発生すると、血清腫、漿液腫、パルスジェネレータの移動や露出といった有害事象の原因になることがあります。

摘出後の処理

- 摘出された、あるいは体液等が付着したパルスジェネレータ等の処理は、感染性廃棄物として、関連法および現地の所轄官公庁の指示に従い適正に処理してください。
- 苦情現品等の分析調査が必要な場合に限り、廃棄物処理法の趣旨に照らし、施設外へ持ち出される場合と同様に必ず梱包して感染等を防止する手段を講じた後に、製造販売業者、または販売業者へ返送してください。

相互作用(併用禁忌・禁止:併用しないこと)

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マイクロ波治療器 (ジアテルミ)	使用禁止	本システムが加温され、一時的または永久的な神経、組織、血管の損傷の原因となる可能性がある この損傷の結果、痛み、不快感、声帯機能の逸失、ひいては血管の損傷に起因する死亡の原因となる可能性がある
超音波治療器	併用不可	パルスジェネレータ、リードは音波を集中させることにより故障する場合がある

相互作用(原則併用禁忌・禁止:併用しないことを原則とする)

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
磁気共鳴画像診断装置 (MRI装置)	パルスジェネレータがC7-T8の領域外に植え込まれている場合は、使用不可	パルスジェネレータやリードが影響を受ける可能性がある
	リードに破損がある場合は、使用不可	リードの破損部分が、組織損傷を引き起こしたり、リードが切断される
	オープンMRI装置は、使用不可	パルスジェネレータやリードが影響を受ける可能性がある
	パルスジェネレータが植込みポケット内で僅かにずれたり動いたり、組織やリードに機械的圧力がかかったりする可能性がある	磁場の相互作用
	誘導電流による予期せぬ末梢神経刺激および迷走神経刺激が発生する可能性がある	変動磁場による誘導電流
	リード電極端の温度が過度に上昇し、組織損傷が発生する可能性がある 刺激電極の位置によっては、特に迷走神経や頚動脈鞘周辺構造への損傷が懸念される	高周波(RF)パルス磁場による発熱
	パルスジェネレータおよびリード周辺で画像の歪みやアーチファクトが発生し、最適なMRI画像が得られないことがある	MRI画像歪みとアーチファクトによる影響
	機器が故障または破損した場合、痛みを伴う刺激や直流刺激が発生する可能性がある 神経の損傷やその他の問題につながる恐れがある	MRI環境への暴露による機器の故障
	マグネット モードが起動し、不要な刺激が開始される可能性がある	MRI環境への暴露による機器の故障

医療機器の名称等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
磁気共鳴画像診断装置（MRI装置）	機器のリセットにより、VNSシステム パルスジェネレータの一部の情報（製造番号、植込み日、刺激設定パラメータ、総動作時間など）が失われる可能性がある	MRI環境への暴露による機器の故障
	マグネットが投射物となり損傷またはけがの原因となる可能性がある	MRIスキャン室周辺にあるVNSマグネットによる危険性
除細動器	パルスジェネレータの交換	パルスジェネレータが破損するおそれがある
	システムからなるべく遠ざけて通電する	電極部で神経束を焼灼する可能性がある
	パルスジェネレータの再設定	パルスジェネレータがリセットされる可能性がある
電気手術器（電気メス）	パルスジェネレータの交換	パルスジェネレータが破損するおそれがある
結石破砕装置	治療的超音波が要求される場合、パルスジェネレータが植え込まれている部位が水槽の中もしくは超音波が当たる位置に配置されないようにするか、やむを得ない場合は、治療中はパルスジェネレータの出力を0mAに設定し、治療後に元の設定に戻す	パルスジェネレータが破損するおそれがある
放射線照射治療装置	パルスジェネレータが直接被曝しないようにする	高線量の電離放射線（癌治療の目的で行われるコバルト照射や直線加速器により生ずる）は、パルスジェネレータ内部のCMOS回路に影響する場合がある
	放射線照射をする組織が植込み部位に近い場合、パルスジェネレータの位置を移動することを推奨する	

併用注意の相互作用の低減方法

- MRIを使用する場合には下記条件の範囲内とし、事前に取扱説明書の記載に基づく十分な準備を行ってください。またマグネットモード起動用のマグネットなどを設備内に持ち込まないよう注意してください。
  ･静磁場強度が1.5テスラまたは3テスラのMRI装置を使用すること
  ･傾斜磁場強度が720ガウス/cm以下であること。
  ･操作モードは通常操作モードのみを使用すること。
  ･撮像部位は頭部･足首･膝･手首のいずれかのみで、かつ撮像部位専用の局所用RF送信コイルおよび受信コイルを使用すること。
  上記条件範囲内であっても、パルスジェネレータやリードが影響を受けることがあります。
  検査実施後は取扱説明書記載の手順に従ってVNSの状態を評価してください。
- 除細動器を使用する場合、除細動パッドをパルスジェネレータとリードに対して垂直にあてること。パルスジェネレータからは可能な限り遠くに配置すること。
  臨床的に適切な範囲で最小限のエネルギー出力で使用すること。
  内部または外部から除細動を行った後はパルスジェネレータの機能を確認すること。
- 電気手術器（電気メス）を使用する場合、電気手術器に関わる電極は可能な限りパルスジェネレータとリードから遠くに配置すること。
  パルスジェネレータまたはリードが直接的に電流路または処置されている部分に配置されないようにすること。
  電気手術器の使用を伴った手術の後、パルスジェネレータがプログラムされた通りに機能するか確認すること。
  植込み術時、パルスジェネレータを術野に準備した後は、電気手術器の使用を避けること。

相互作用（併用注意：併用に注意すること）

医療機器の名称等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
心臓ペースメーカ／植込み型除細動器	相互の通信インターフェイスが混信しないよう、2つの装置を少なくとも10cm（4inch）以上離して植え込むこと	近接した部位にこれらの装置が植え込まれた場合、プログラミング時に相互干渉を起こし適切にプログラムできない可能性がある
	相互の影響が最小限になるよう、各々の機器を注意深くプログラムする（併用する機器の添付文書および取扱説明書を参照してください。）	本装置の刺激出力が、併用する機器の動作に影響する可能性がある
乳房用X線診断装置	撮影にあたっては、パルスジェネレータの位置に留意する	パルスジェネレータの影により、正しい確認･診断ができないおそれがある
鍼電極低周波治療器（電気利用の鍼治療）	パルスジェネレータの出力を0mAに設定するか、治療開始時にパルスジェネレータの機能をモニタリングする	パルスジェネレータが破損するおそれがある
低周波治療器（経皮的電気刺激装置：TENS）		
高周波／低周波治療器		
心電図モニタ	使用頻度を最低限にとどめる	ジェネレータのデータコミュニケーションは心電図にアーチファクトを混入する可能性がある

不具合･有害事象

重大な有害事象

- 嚥下障害［刺激に伴い、嚥下障害が発生する可能性があります。その結果、誤嚥が発生する可能性があります。嚥下障害の既往のある患者は誤嚥について、より高いリスクがあります。このような患者に対しては適切な誤嚥注意の措置を取っておかなければなりません。］
- 呼吸困難（息切れ）［本装置の使用によって呼吸困難（息切れ）が発生する可能性があります。COPDや喘息等の肺の疾患や機能低下の既往のある患者は呼吸困難のリスクが高くなります。植込み前の呼吸機能の評価や、刺激開始に伴うモニタリングを行ってください。］
- 無呼吸症状の増長［閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）の既往のある患者は、刺激中、無呼吸症状が増長される可能性があります。刺激周波数を下げるかオフ時間を延長することによってOSAの悪化を予防することができます。また、迷走神経刺激は今まで既往歴のない患者に対して新たにOSAを発生させることもあります。必要に応じて、植込み前にOSAに関する適切な評価をしてください。］
- てんかん患者の原因不明な突然死（SUDEP）［本装置を適用した患者においてもSUDEPが発生することがありますが、本装置を適用しないてんかん患者との間に発生率の差異は確認されていません。］

その他の有害事象

- 変声［以下、参照］
  ・神経の締付けがある場合、植込み後2、3日で変声が現れ、リードの抜去が必要となることがあります。
  ・極度の強い刺激により神経疲労が起こり、変声が現れることがあります。この場合、変声が収まるまで数日間刺激をOFFにしてください。数日間刺激をOFFにしても持続する変声は神経の締付けが疑われます。
  ・植込み時の迷走神経の外傷は永久的な声帯障害を引き起こすことがあります。
  ・植込み時に迷走神経を粗雑に扱うと、神経に付与されたストレスの程度により3～4週間変声が認められることがあります。通常特別な処置をしなくても自然に改善しますが、改善するまでは刺激治療を始めないことを推奨します。
- 咽頭炎［本装置の刺激により咽頭炎が発生することがあります。刺激強度（出力電流、出力周波数、パルス幅等）を調節することにより、咽頭炎を軽減･消失することが確認されています。］

・術後感染症[海外において、出荷数量に対して約1.5%の頻度で感染症例が報告されています。本システムや手術用器具を含めた術野の清潔管理に十分配慮してください。]

重大な不具合

・刺激の停止・過度の刺激[本システム等の電子機器では、予想不可能かつ偶発的に回路構成部品あるいは電池の故障により、またリードとの接続不良あるいはリードに発生した不具合により刺激の停止および過度の刺激が発生し、適切な治療ができなくなることがあります。]

その他の不具合

・テレメトリ不全[本システム等の電子機器では、予想不可能かつ偶発的に回路構成部品または電池の故障によりテレメトリ不全が発生することがあります。]
・早期消耗[本システム等の電子機器では、予想不可能かつ偶発的に回路構成部品または電池の故障により、予想よりも早期に電池が消耗することがあります。]

妊婦、産婦、授乳婦および小児等への適用

・妊娠中の患者に対する安全性と有効性は確認されておりません。

臨床成績

海外臨床試験成績

本システムについて、1988年から1996年にかけて5つの多施設共同(米国40, ドイツ2, カナダ、オランダ、スウェーデン各1)による臨床試験(E01～ E05)が実施されています。これらの試験では合計450例の患者に対し611個の装置が植込まれ、のべ使用期間は901 device year (装置台数×使用年数)、患者一人当たりの平均使用月数は24ヶ月(調査時点)となっています。それぞれの試験の概要は下表(試験概要1および試験概要2)に示す通りです。

＜試験概要1＞

臨床試験	機序・危険因子
E01 (1988～1989)	迷走神経刺激を難治性てんかんの治療法として確立するために行われ、刺激装置としてCyberonicsのパルスジェネレータ&リードが使用された。平均年齢31.6歳、計10人の患者を対象に評価が行われ、植込み後から回復期間、刺激(治療)期間、刺激停止(プラセボ)期間にて観察を行い、1日あたりの発作発生回数が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。
E02 (1990～1993)	本システムの有効性に関するデータを収集するために、4症例を対象に評価された試験である(本来は85症例程度による試験が行われる予定であったが、間もなくE03試験を着手し、そちらへ移行した事にともない本試験は少症例数に留まっている)。E01と同じく回復期間をおいて治療期間、刺激(治療)期間について観察を行い、発作発生頻度が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。
E03 (1990～1993)	刺激パラメータの違いにより治療効果に差があるのか否かを実証するため、115症例を対象に、無作為化、二重盲検、アクティブコントロールにて評価が実施された。患者はHIGH群(より高いエネルギで刺激を行う群)とLOW群(HIGHと比較して低いエネルギで刺激を行う群)に振り分けられ、それぞれの発作発生頻度の変化が観察された。
E04 (1991～1996)	迷走神経刺激により発作の頻度が減少することを証明するため、123症例を対象に評価された非盲検(オープンラベル)試験である。本試験は、それまでの試験において除外された難治性てんかん症例(12歳以下、全般てんかん、発生頻度6回未満/月)を対象に含め実施された。
E05 (1995～1996)	迷走神経刺激装置による治療が意識障害を伴う難治性てんかんの補助療法として有効であることを証明するため、無作為化、二重盲検化されたアクティブコントロール試験であり、198症例について評価された。E03と同様にHIGH群およびLOW群の差異について評価した。

＜試験概要2＞

試験	E01	E02	E04	E03	E05
試験のタイプ	長期的 パイロット スタディ		長期的 オープン スタディ	無作為化 並行研究	
施設数	3	2	24	17	20
患者数※1	10	4	123	115	198
年齢(範囲)	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)
女性の数(%)	4(36%)	2(50%)	57 (46%)	43 (37%)	104 (52%)
てんかん罹患年数(範囲)	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0.8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)
発作の種類	部分	部分	全タイプ	部分	部分
治療開始前の観察期間(週)	2～4	3～6	3～6	-4～0	-12～0
試験参加時における抗てんかん薬投薬回数※2	1～2	1～2	データなし	0～3	1～3
試験実施中の抗てんかん薬平均投薬回数※2	1.0	1.0	2.2	2.1	2.1
ベースライン期間における1日あたりの発作回数中央値	0.6	0.42	0.65	H 0.70 L 0.85	H 0.58 L 0.51

※1:刺激開始前に手技上の有害事象(感染、神経束の腫れ)により脱落した症例を除いた患者数。
※2:プロトコル上では投薬を指示していないが、患者が試験に参加する以前から受けていた投薬が継続されていた。

試験結果

有効性:治療の効果について

前述したE01～ E05の臨床試験を通じて、全体での発作頻度の減少率は、E04を除き平均で24%～40% (E03、E05においてはHIGH群)でした。また、1日あたりのてんかん発作回数が50%以上減少した症例の比率も、23%～50% (E03、E05においてはHIGH群)と報告されています。

E04の減少率の平均値である7%という数値については、他の試験の結果と比較して低い値でしたが、t検定(p≦0.05)により統計学的に有意な減少であることが確認されており、その他の評価値(減少率の中央値22%、50%以上の発作回数の低減を示した患者の割合29%)を併せ総合的に判定した結果「本システムは有効であった」と報告されています。

有効性:刺激パラメータによる効果の差について

2つのアクティブコントロール試験(E03、E05)において、HIGH群の発作頻度の平均減少率が24%および28%、LOW群では21%および15%でした。また、50%以上の減少率を示した症例の比率については、HIGH群で30%および23%、LOW群で14%および16%でした。このことから、HIGH群とLOW群との間で数値上効果に有意差が認められるものの、両群ともに発生頻度の減少効果があり、本システムは治療に有効であると結論付けられています。

＜試験結果概要1＞

試験	E01	E02	E04	E03	E05
有効性解析に登録された患者数	10	4	116	114	196
1日あたりの発作回数の減少率中央値	32%	48%	22%	H:23% L:6%	H:23% L:21%
1日あたりの発作回数の減少率平均	24%	40%	7%	H:24% L:6%	H:28% L:15%
平均からの偏差 (HIGH群/LOW群)	—	—	—	17% (3%/31%)	13% (2%/23%)
1日あたりの発作回数が50%以上減少した症例の比率	30%	50%	29%	H:30% L:14%	H:23% L:16%

安全性

前述したE03、E05の臨床試験の中で、長期間（3ケ月以上）フォローアップされた無作為の症例の有害事象について評価が行われた。その結果、以下のとおり報告されています。

重篤な有害事象は17患者において発生していますが、手術に起因するものが13患者で、本システムを使用した刺激に起因する重篤な有害事象は4症例でした。本システムを使用した重篤な有害事象として、重篤な呼吸困難、低酸素症、手術中の刺激試験による一過性の心停止等が発生していますが、いずれも回復してその後の治療刺激でも問題なく治療が続けられています。

重篤でない有害事象として、変声、咳の増加、咽頭炎、知覚異常、軽度の呼吸困難、消化不良、吐き気等が報告されています。咳、のどの痛み、変声などについては、刺激条件を調節すれば消失することが確認されています。のどやくびの痛みや違和感は、電気刺激が迷走神経の近傍を並行する感覚神経（上喉頭神経の枝）に影響を与えることにより生じると考えられています。変声についても、迷走神経近傍を並行する反回神経への影響であると考えられています。これらの有害事象の中では、変声がもっとも多く経験されますが、治療を継続する過程でしだいに減少していきました。

＜試験結果概要2＞

	無作為に長期間（3ヶ月以上）フォローアップされた314症例（591デバイス年※1）		無作為のフェーズ HIGH の 152 症例のみ
観察された有害事象	患者数※2（%患者数※3）	発生数（発生率※4）	患者数※2（%患者数※3）
重篤な有害事象※5			
手術に起因するもの	13（4.1%）	13（0.022%）	N/A
刺激に起因するもの	4（1.2%）	4（0.007%）	1（0.7%）
重篤でない有害事象			
変声	158（50%）	720（1.228%）	91（60%）
咳の増加	129（41%）	456（0.772%）	57（38%）
咽頭炎	84（27%）	182（0.308%）	36（24%）
知覚異常	87（28%）	377（0.638%）	32（21%）
呼吸困難	55（18%）	55（0.093%）	32（21%）
消化不良	36（12%）	98（0.166%）	22（15%）
吐き気	59（19%）	154（0.261%）	21（14%）
喘鳴けいれん	10（3.2%）	30（0.051%）	9（5.9%）

※1：装置ののべ使用時間
※2：各有害事象について、1回でも報告が上がった患者の数
※3：各有害事象について、1回でも報告が上がった患者数の割合
※4：1台で1年当りに該当する有害事象が発生する確率
※5：感染、神経麻痺、感覚鈍麻、顔面神経不全麻痺、左声帯麻痺、左顔面麻痺、左側横隔膜麻痺、左再発喉頭神経障害、尿閉、低発熱などを含む

まとめ

本システムは難治性てんかんの発作頻度を有意に低減させることができる、安全かつ有効なデバイスであることが確認されました。

貯蔵・保管方法および使用期間等

- 有効期限
  VNS-G103/VNS-G104 ：2年
  VNS-G105 ：2年
- 保管温度範囲：−20℃〜+55℃（結露のないこと）

承認条件

1. てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激治療に関する講習の受講等により、本品の有効性および安全性を十分に理解し、手技および当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、登録症例（国内治験症例を含む。）およびすべての小児症例の長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

包　装

1個単位で梱包

主要文献および文献請求先

主要文献

- George L Morris,Wade M. Mueller：Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Neurology. 1999;53:1731-1735
- C.M.DeGiorgio ,S.C.Schachter：Prospective Long-term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. Epilepsia. 2000;41(9):1195-1200
- A.Handforth,C.M.DeGiorgio,S.C.Schachter：Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. Neurology. 1998;51:48-55
- 朝倉哲彦、中村克己：難治てんかんに対する迷走神経刺激療法 新しい医療機器研究　1998；5(1)7-18
- VNS資格認定委員会：迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン

文献請求先

日本光電工業株式会社 商品事業本部
〒164-0003 東京都中野区東中野3-14-20
TEL（03）5348-1574

選任製造販売 日本光電 日本光電工業株式会社
東京都新宿区西落合1-31-4 〒161-8560
(03)5996-8000（代表） Fax(03)5996-8091

外国特例承認取得者 Cyberonics, Inc.
100 Cyberonics Blvd. Houston, TX 77058 USA

外国製造業者 Cyberonics, Inc.
（アメリカ合衆国）

緊急連絡先 日本光電 コールセンタ (0120)49-0990